

Efecto de la suplementación con vitamina D en dosis única sobre el estado nutricional de vitamina D

Effect of vitamin D supplementation as a single dose on the nutritional status of vitamin D

Johanna Pacheco-Acosta^a, Fernando Pizarro^b

^aDepartamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 3 de septiembre de 2019; Aceptado: 3 de junio de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se sabe que los menores de un año tienen riesgo de deficiencia de vitamina D (VD), por lo cual se suplementan con dosis diarias de 400 UI de VD todo el primer año de vida; sin tener una adherencia del 100%.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio aporta una alternativa de suplementación de vitamina D durante el primer año de vida, con dosis única de 100.000 UI oral, pudiéndose administrar en un centro médico, mejorando la adherencia.

Resumen

El primer año de vida es un periodo de riesgo de deficiencia de vitamina D (VD). La administración de 400 UI diarias de VD no tiene una adherencia del 100%, en cambio dosis únicas de 100.000 UI de VD oral son seguras en recién nacidos. **Objetivo:** Comparar el efecto de la suplementación oral de VD en dosis única de 100.000 UI al mes de edad vs dosis diarias de 400 UI sobre las concentraciones séricas de VD, a los 6 meses de vida. **Sujetos y Método:** Ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento. Se incluyeron 84 lactantes sanos de 1 mes de vida, asignados al azar al grupo de estudio (GE) que recibió una dosis única de VD de 100.000 UI oral o al grupo control (GC), que recibió dosis diarias de VD de 400 UI oral del 1^{er} al 6^{to} mes de vida. A los 6 meses de edad se determinó la concentración sérica de VD. **Resultados:** 65 lactantes terminaron el estudio, 36 en GE y 29 en GC. No se encontró deficiencia de VD. La insuficiencia de VD fue de 5,5% y 6,8% en el GE y GC, respectivamente. La concentración sérica de VD a los 6 meses de vida, fue de $38,8 \pm 5,2$ ng/ml y $39,7 \pm 6,3$ ng/ml para GE y GC, respectivamente (NS). **Conclusiones:** La suplementación con 100.000 UI de VD única al mes de edad logra concentraciones séricas de VD a los 6 meses de vida, similares a dosis diarias de 400 UI de VD, del 1^{er} al 6^{to} mes.

Palabras clave:

Vitamina D;
Deficiencia;
Lactantes;
raquitismo;
nutrición

Correspondencia:

Johanna Pacheco Acosta
pacheco.johanna@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(5):684-690. DOI: 10.32641/rchped.vi91i5.1402

Abstract

Infants are a group at risk of vitamin D (VD) deficiency. The administration of 400 IU of VD per day during the first year of life does not achieve 100% adherence. A single dose of 100,000 IU of oral VD is safe in newborns. **Objective:** To compare the effect of oral administration of VD between a single dose of 100,000 IU at one month of age vs daily doses of 400 IU on serum concentrations of VD, at 6 months of age. **Subjects and Method:** Randomized clinical trial, without masking. 84 healthy infants were included at 1 month of age, randomized to the study group (SG) receiving a single oral dose of 100,000 IU or to the control group (CG), who received daily oral doses of VD of 400 IU from the 1st to the 6th month of life. At 6 months of life, the serum concentration of VD was determined. **Results:** 65 infants completed the study, 36 in SG and 29 in CG. No VD deficiency was found. VD insufficient was 5.5% and 6.8% in the SG and CG, respectively. The serum concentration of VD at six months of age was 38.8 ± 5.2 ng/ml and 39.7 ± 6.3 ng/ml for the SG and CG, respectively (NS). **Conclusions:** Supplementation of 100,000 IU of VD at one month age achieves serum concentrations of VD at 6 months of life similar to the administration of daily doses of 400 IU of VD from the 1st to the 6th month.

Keywords:

Vitamin D;
Infant;
Deficiency;
Rickets;
Nutrition

Introducción

La vitamina D (VD) está involucrada en múltiples funciones en el organismo. Además de la salud ósea y prevención de raquitismo en niños, está su rol en la inmunidad innata y adquirida con la posible disminución del riesgo de infecciones respiratorias, de algunos cánceres y en algunas enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo I^{1,2}.

Entre los factores que influyen en la deficiencia de VD se encuentran el estado nutricional general (desnutrición u obesidad), los primeros años de vida, envejecimiento, la coloración oscura de la piel, la ingesta insuficiente de VD, la exposición solar reducida y la lactancia materna prolongada^{3,4}. El primer año de vida es una etapa de riesgo de deficiencia de VD por las reservas insuficientes que puede aportar la madre durante el embarazo⁵, la poca cantidad de VD en la leche materna y la poca exposición solar de los niños a esta edad, debiendo así suplementarse durante los primeros doce meses de vida⁶.

Los reportes de déficit de VD en lactantes son variables ya que van a depender de la ubicación geográfica del lugar de estudio, el estado nutricional de VD en la madre, el tipo de alimentación que recibe el niño y la administración de suplementación de VD durante el primer año. La prevalencia de déficit de VD en el primer año de vida en niños alimentados con leche materna que reciben la suplementación oral de VD con 400 UI diaria, fluctúa entre 15% a 33%^{7,8}. Cuando se consideran el tipo de alimentación y la administración de suplementación de VD, el déficit puede ir desde 64% en los niños con leche materna exclusiva sin suplementación hasta 6% en los que reciben sólo formula adaptada y están suplementados⁷.

En Chile no se cuenta con información acerca de la prevalencia de déficit de VD durante el embarazo o el primer año de vida.

La suplementación de VD en Chile, se inició en la década de los noventa, inicialmente administrando una dosis única de VD oral de 600.000 UI (15 mg de colecalciferol) en el primer y sexto mes de vida; lo cual se asoció a efectos adversos en relación con el metabolismo del calcio⁹, compromiso de talla y aumento de la presión arterial¹⁰, cambiando luego la dosis a 300.000 UI¹¹. Posteriormente de acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, se comienza a suplementar con 400 UI de VD al día, vía oral, todo el primer año de vida¹².

El problema que surge con la suplementación diaria es la adherencia tanto de las madres a administrar un medicamento por todo un año, como del personal de salud en la entrega y recordatorio en cada control. Ante esta dificultad, han surgido nuevos estudios de suplementación en recién nacidos, con dosis única de VD de 50.000 a 150.000 UI las cuales han mostrado ser seguras sin reportar efectos secundarios ni rangos de concentraciones de 25 hidroxivitamina D (25OHVD) tóxicos luego de su administración^{13,14}, al igual que estudios en otras edades pediátricas¹⁵⁻¹⁷.

No hay estudios de costos realizados entre ambas formas de suplementación (diaria vs única) en el primer año de vida.

El objetivo fue comparar el efecto de la suplementación oral de VD en dosis única de 100.000 UI al mes de edad vs dosis diarias de 400 UI, sobre las concentraciones séricas de VD a los 6 meses de vida en lactantes sanos de Santiago de Chile.

Sujetos y Método

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento, al cual se ingresaron 84 lactantes sanos (42 por grupo), entre el 15 de agosto de 2015 y el 15 de julio de 2016, que asistían a control sano en el Centro de Salud Familiar (CESFAM) Padre Vicente Irrázaval, Santiago (Latitud 33°S). Se incluyeron recién nacidos a término entre 25 y 45 días de vida, alimentados con leche materna exclusiva o predominante, que tuviesen aprobación de los padres o representante legal mayor de edad a través del consentimiento informado escrito.

Se excluyeron los niños con enfermedad crónica de base, piel fototipo VI (descendencia afroamericana) y producto de embarazo gemelar. Además de aquellos que durante el estudio iniciaron con fórmula láctea adaptada mayor a 150 ml/día en lactantes menor de 3 meses o 300 ml/día en lactantes entre 3 y 6 meses.

Los participantes fueron asignados a cada grupo de forma aleatoria a través de bolsa negra. En el grupo estudio (GE) se incluyó a los lactantes que se les administró por parte del médico, al momento del ingreso, una dosis única de VD de 100.000 UI oral y, en el grupo control (GC), a los lactantes que se les recetaban dosis diarias orales de VD de 400 UI.

Se calculó un tamaño de muestra de 35 lactantes por grupo, considerando una deficiencia de VD de 20% en el grupo control vs un 0% en el grupo estudio con un error alfa de 0,05 y un poder de 80%. Se asumió una pérdida durante el estudio de 20%, por lo que se reclutó un total de 42 participantes por grupo.

Hubo tres encuentros presenciales: al momento del

ingreso, a los 3 y 6 meses de vida. A los 2, 4, y 5 meses se realizó contacto vía telefónica. Se manejó un solo formulario de recolección de datos para cada participante. A los 6 meses de vida se tomó la muestra sanguínea, en ayunas de 4 horas para realizar la determinación cuantitativa de 25OHVD sérica por radio-inmunoensayo (DiaSorin, Saluggia, Italia), la cual fue procesada en el Laboratorio de Micronutrientes del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago.

A partir de los 6 meses, luego de la toma de muestra sanguínea a los niños GE, se les indicó tomar las dosis diarias de VD de 400 UI, al igual que el GC hasta el año de edad.

Se definió el estado nutricional de VD a través de las concentraciones séricas de 25OHVD definiéndose como deficiencia concentraciones inferiores a 20 ng/mL (< 50 nmol/L), insuficiencia entre 20 y 30 ng/mL (50-75 nmol/L) y suficiencia sobre 30 ng/mL (> 75 nmol/L)³.

Los datos recolectados fueron organizados en una base en el programa Excel office y posteriormente se analizó en el programa STATA 13. La base de datos fue manipulada solo por la investigadora principal. Se analizó la distribución de las variables con el test Shapiro-Wilk y según su distribución, se utilizaron las pruebas estadísticas correspondientes. De esta forma las variables normales se expresaron en media y desviación estándar y las de distribución asimétrica como medianas y rangos intercuartílicos. Para comparar se utilizaron las pruebas t de Student, Chi cuadrado y exacto de Fisher.

Este estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central, Santiago.

Resultados

Concluyeron el estudio 65 lactantes: 29 del grupo control (GC) y 36 del grupo estudio (GE), siendo la pérdida de 31% (13/42) en el GC y 14% (6/42) en el GE. Si bien la pérdida en el GC fue mayor al 20%, no había diferencias en las características de los niños(as) perdidos en el seguimiento y los que finalizaron. La figura 1 muestra las causas de la pérdida.

De los 65 lactantes, 31 eran de sexo masculino, 10/29 en GC y 21/36 en GE. La media de edad gestacional fue de $38,9 \pm 0,9$ semanas y al nacer los lactantes tuvieron un peso de 3.464 ± 445 g y talla de $50,1 \pm 1,9$ cm. La edad media materna fue de $28,2 \pm 6,4$ años y la media de edad de los lactantes al ingreso al estudio fue de 33 ± 4 días de vida. Al comparar las características generales de los lactantes y sus madres no se encontraron diferencias entre GE y GC (tabla 1).

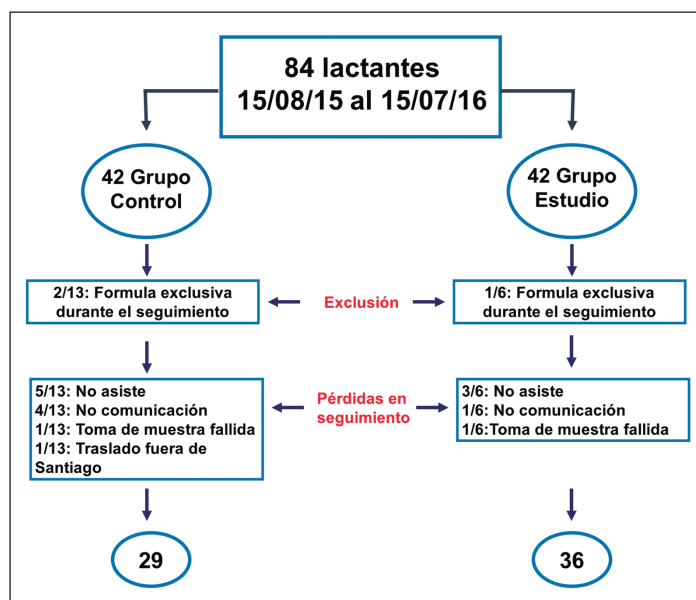


Figura 1. Descripción de la población seleccionada.

Tabla 1. Características generales de la población

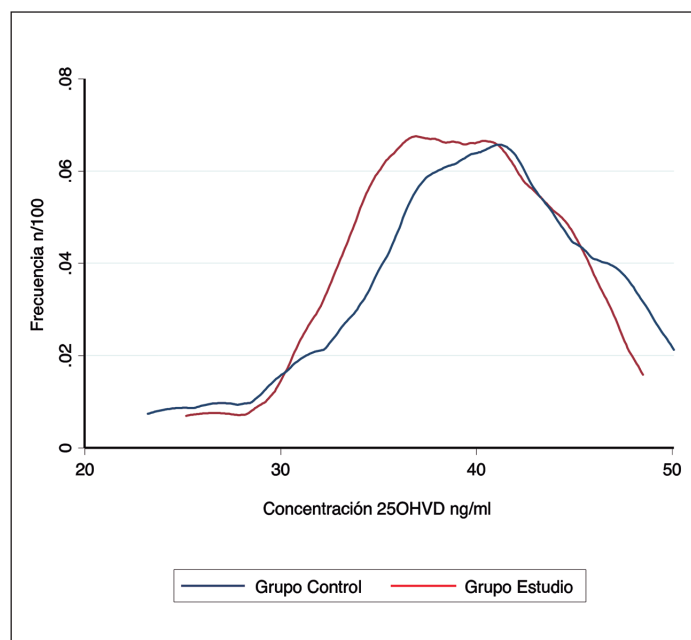
Variable	Grupo control n: 29	Grupo estudio n: 36	Valor p*
Sexo masculino	10	21	
Edad gestacional (DE)	38,7 (1,0)	39 (0,9)	NS
Edad ingreso días (DE)	32,8 (4,4)	33,3 (4,7)	NS
Peso al nacer g (DE)	3394,4 (485,4)	3520,9 (408)	NS
Talla al nacer cm (DE)	50,1 (2,1)	50,1 (1,7)	NS
Lactancia exclusiva a los 3 meses	25/29	23/36	NS
Lactancia exclusiva a los 6 meses	20/29	16/36	NS
Edad de la madre años (DE)	28,7 (6,5)	27,9 (6,3)	NS
Vitamina D en gestación	4/29	0/29	-

*Test de Fisher.

La prevalencia de lactancia materna exclusiva a los 6 meses de vida en todos los lactantes fue de 55,3%, siendo en el GC de 68,9% y en el GE de 44,4% (NS). Los porcentajes de lactancia materna exclusiva a los 3 meses de edad fueron de 86% para GC y 64% en GE (NS).

No se detectaron diferencias al comparar las concentraciones de 25OHVD entre los lactantes que recibieron lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad y los que no ($38,7 \pm 6,2$ ng/ml y $39,9 \pm 5,0$ ng/ml, respectivamente).

La concentración de 25OHVD a los 6 meses de vida fue de $39,7 \pm 6,3$ ng/ml y $38,8 \pm 5,2$ ng/ml para GC y GE respectivamente, sin diferencia estadística entre ellas (figura 2). No se encontró deficiencia de VD a los 6 meses de vida en ninguno de los grupos. Se reportó insuficiencia de VD en el GC de 6,8% (2/29) y en el GE de 5,5% (2/36), sin diferencia entre ellos. En ninguno de los grupos hubo concentraciones de 25OHVD por encima de los rangos de toxicidad la concentración máxima en cada grupo fue de 50,1 ng/mL y 48,5 ng/mL en GC y GE, respectivamente (tabla 2).

**Figura 2.** Comparación de la concentración sérica de 25OHVD entre ambos grupos.**Tabla 2. Comparación de las concentraciones séricas de 25OHVD entre ambos grupos**

Concentración de 25OH VD	Grupo control n: 29	Grupo estudio n: 36	Valor p*
Media (ng/ml) (DE)	39,7 (6,3)	38,8 (5,2)	NS
Valor mínimo - máximo (ng/ml)	23,2 - 50,1	25,1 - 48,5	
≥ 30 ng/ml (suficiencia)	27/29	34/36	
20 - < 30 ng/ml (insuficiencia)	2/29	2/36	
< 20 ng/ml (deficiencia)	0	0	

*T-student.

De los 29 lactantes del grupo control el 76% tuvieron un cumplimiento $\geq 90\%$ en la administración de la VD durante todo el estudio.

Al comparar el estado nutricional entre grupo control y grupo estudio no hubo diferencias entre ellos.

Discusión

En Chile se carece de datos del estado nutricional de VD en lactantes. Hay algunos estudios realizados en otras edades pediátricas, donde la deficiencia e insuficiencia es alta. En prescolares de Coyhaique (45°S) se reportó una deficiencia de 65,5% y una insuficiencia de 17,3%¹⁸. En escolares en Santiago (33°S), una deficiencia de 19,7% y una insuficiencia de 49%; y en Punta Arenas (53°S) 96,3% de deficiencia y 3,7% de insuficiencia^{19,20}.

En este trabajo se encontró que la mayoría de los lactantes suplementados logran concentraciones de VD suficientes. La dosis única de 100.000 UI de VD en el primer mes de vida es efectiva para suplementar la cantidad necesaria de VD los primeros 6 meses de vida y lograr concentraciones de 25OHVD suficientes a esa edad. No se encontró deficiencia de VD a los 6 meses de vida con esta dosis y la insuficiencia fue de tan solo 5,5%, ambos resultados mejores a los reportados por los trabajos donde se han usado dosis de 50.000 UI únicas en el primer mes de vida. Este resultado se había planteado como esperado por los investigadores ya que se usó el doble de la dosis. En Tijuana, México (32°N), con dosis de 50.000 UI en recién nacidos, no encontraron déficit de VD a los seis meses de vida, aunque tuvieron un 36% de insuficiencia¹³. Cuando se usó la misma dosis de 50.000 UI en recién nacidos de Melbourne, Australia (37°S), encontraron un déficit de VD de 11% a los 4 meses de vida; los datos de insuficiencia no fueron reportados en este trabajo¹⁴. La diferencia en los resultados de estos dos estudios que usaron la misma dosis, podría ser por la diferencia en latitudes, lo que hace pensar que posiblemente las dosis de 100.000 UI no sólo sean suficientes para prevenir el déficit e insuficiencia de VD en lactantes en latitudes cercanas a 33°, sino también en latitudes mayores.

Por toda la importancia de la VD en el cuerpo humano, y especialmente en los momentos de la vida de crecimiento acelerado como lo es el primer año de vida, el objetivo es lograr una cobertura completa y una adherencia del 100% a la administración de las dosis de VD.

Los estudios reportan una adherencia en la formulación de VD entre 36% y 89%^{12,21} por parte del personal de salud y en la administración por parte de los padres entre 8,5%²² y 60%²³. La efectividad de las do-

sis diarias de 400 UI se comprobó una vez más en este trabajo. Así mismo se mostraron las dificultades para obtener una adherencia completa. Durante el tiempo del trabajo se hizo énfasis a las madres, a través de los encuentros o las llamadas telefónicas, sobre la administración diaria de las vitaminas; sin embargo, la adherencia observada fue de 76%. En un trabajo realizado también en Santiago, en consultorios donde se realizó educación previa sobre la suplementación de VD, la adherencia fue del 68,9%²⁴, similar a este trabajo. Lo anterior lleva a pensar que si estos son los reportes en medio de intervenciones de investigación, en condiciones habituales la adherencia puede ser mucho menor.

Teniendo en cuenta esta problemática en la adherencia a dosis diarias, hay algunos países como Nueva Zelanda que brindan la opción de suplementación con 150.000 UI de VD única en el primer año de vida, en caso que la adherencia a la administración de 400 UI de VD diarias sea baja²⁶.

En este sentido, este estudio podría ser un primer paso para una futura intervención de salud pública, abriendo las puertas así a futuros estudios de efectividad, en que se compare el efecto de la administración diaria de vitamina D en condiciones habituales de administración *vs* la administración en dosis única masiva en lactantes sanos.

Por otro lado, en los lactantes de este estudio, no se encontraron concentraciones séricas de 25OHVD >100 ng/mL (250 nmol/L), las cuales han sido asociadas con algunos efectos adversos como hipercalcemia²⁵. La máxima concentración de 25OHVD reportada en este estudio en los lactantes con dosis única fue de 48,5 ng/mL, lo que está acorde con otros estudios, donde dosis de 100.000 UI de VD entran en el rango de seguridad. Sin embargo, aunque todo indica que dosis de 100.000 UI de VD son seguras, se requieren más estudios dirigidos a evaluar posibles efectos secundarios de esta dosis en lactantes. En este estudio no se realizaron muestras sanguíneas seriadas de las concentraciones de 25OHVD y metabolismo óseo, teniendo en cuenta la dificultad de obtener muestras en lactantes sanos, lo cual hubiera permitido saber el peak máximo de concentración de 25OHVD y evaluar efectos secundarios.

Hasta ahora los estudios no permiten saber la duración del efecto de la dosis única de 100.000 UI de vitamina D pues, incluyendo el nuestro, el corte se ha hecho a los 4 o 6 meses de vida, por lo que se desconoce si se requiere más de una dosis única durante el primer año para asegurar concentraciones óptimas de 25OHVD hasta el año de vida.

Dentro de las debilidades de este estudio está la pérdida en el seguimiento mayor del 20% en el grupo control, lo cual se aminora al no encontrar diferencias en las características de los lactantes perdidos en el seguimiento y los que finalizaron el estudio.

Así mismo, no se contó con medidas basales de concentraciones séricas de 25OHVD por la dificultad de tomar muestras de sangre en el primer mes de vida de lactantes sanos. Sin embargo, se trató de aminorar este hecho al no tener diferencias entre los grupos en las variables medidas y al excluir niños que tuvieran riesgo de tener concentraciones menores desde el nacimiento como son: descendencia afroamericana (piel fototipo VI), prematuro, gemelar o con enfermedad de base.

En conclusión de este trabajo, se puede plantear que la dosis de 100.000UI de VD en el primer mes de vida es una buena opción en diferentes latitudes, no sólo para prevenir la deficiencia sino también la insuficiencia de VD principalmente cuando hay dificultades en la adherencia pues la dosificación única, al ser administrada directamente en la consulta, asegura una adherencia de 100%.

Este es un estudio inicial luego del cual podrían plantearse estudios posteriores para evaluar efectos secundarios a las dosis altas de VD y costo-efectividad de ambos tipos de suplementación.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al personal del CESFAM Padre Vicente Irrarázaval, quienes permitieron llevar a cabo en sus instalaciones este proyecto. A la memoria del profesor Dr. Carlos Castillo Durán, quien hizo parte de la creación de este proyecto y estuvo involucrado hasta el final. A la Dra. Luz Dary Manriquez y Dra. Sthepanie Camilieri, quienes ayudaron a recolectar los datos. A Vanessa Lagos, enfermera, quien se encargó de tomar las muestras sanguíneas. A Karen Miranda, tecnólogo médico, quien se encargó de procesar las muestras. A todas las madres que aceptaron que sus hijos hicieran parte de la investigación.

Referencias

- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- Zepeda J, Centeno D, Fuentes C, Bustos R. Vitamina D y enfermedades respiratorias pediátricas. *Rev Chil Pediatr* 2019;90:94-101.
- Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44:51.
- Michel H, Olabopo F, Wang L, Nucci A, Greenspan SL, Rajakumar K. Determinants of 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Infants and Toddlers. *Curr Nutr Food Sci* 2015;11:124-30.
- Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations. *Pediatrics* 2014;133:e143-53.
- Cediel G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2018;116:e75-e81.
- Gordon C, Feldman H, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-12.
- Mansbach J, Ginde A, Camargo C. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-10.
- Zeghoud F, Ben-Mekhibi H, Djeghri N, Garabedian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (1 5, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr* 1994;60:393-6.
- Lagomarsino E, Arnaiz P, Vial P, et al. Efecto de dos formas de suplementación de vitamina D en el crecimiento y metabolismo óseo del lactante. *Rev Chil Pediatr* 1996;67:219-23.
- Harnot J, Verma S, Singhi S, Sankhyan N, Sachdeva N, Bharti B. Comparison of 300,000 and 600,000 IU oral vitamin-D bolus for vitamin-D deficiency in young children. *Indian J Pediatr*. 2017;84:111-16.
- Perrine C, Sharma A, Jefferds M, Serdula M, Scanlon K: Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010;125:627-32.
- Moodley A, Spector S. Single high-dose vitamin D at birth corrects vitamin D deficiency in infants in Mexico. *Int J Food Sci Nutr* 2015;66:336-41.
- Huynh J, Lu T, Liew D, et al. Vitamin D in newborns. A randomised controlled trial comparing daily and single oral bolus vitamin D in infants. *Paediatr Child Health* 2017;53:163-69.
- Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:651-4.

16. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:807-10.
17. Le Roy C, Meierc M, Wittingd S, Pérez-Bravo F, Solanog C, Castillo-Durán C. Efecto de la suplementación con vitamina D en monodosis en niños con parálisis cerebral. Estudio preliminar controlado y aleatorizado. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86:393-8.
18. Le Roy C, González J, Pérez-Bravo F, Castillo-Durán C. Estado nutricional de vitamina D en preescolares chilenos de zonas australes. *Rev Med Chile* 2013;141:435-41.
19. López T, García D, Ángel B, et al. Asociación del polimorfismo Fok I del gen del receptor de vitamina D (VDR) con concentraciones plasmáticas del factor transformador de crecimiento e interferón gamma en la diabetes mellitus tipo 1. *Med Clin (Barc)* 2008;130:81-4.
20. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr* 2015;86:182-8.
21. Sherman E, Svec R. Barriers to vitamin D supplementation among military physicians. *Mil Med* 2009;174:302-7.
22. Taylor J, Geyer L, Feldman K. Use of supplemental vitamin D among infants breastfed for prolonged periods. *Pediatrics* 2010;125:105-11.
23. Pludowski P, Socha P, Karczmarewicz E, et al. Vitamin D supplementation and status in infants: A prospective cohort observational study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:93-9.
24. Arancibia M, Reyes ML, Cerda J. Adherencia a la suplementación con vitamina D y factores determinantes de ella, durante el primer año de vida. *Rev Chil Pediatr* 2014;85:428-36.
25. Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinantti T, Lamberg-Allardt C, Andersson S, Mäkitie O. High-dose vitamin D intervention in infants-effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4139-47.
26. Munns C, Zacharin M, Rodda C, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006;185:268-72.